

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



DIPARTIMENTO DI STUDI UMANISTICI

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA  
INTERPOLO IN BIOETICA  
-XXVII CICLO-

RIFLESSIONI ETICHE SUI SOGGETTI VULNERABILI

ALLA LUCE DELL'ESPERIENZA AD OGGI DEI COMITATI ETICI

**COORDINATORE**

Prof.ssa Emilia D'Antuono

**TUTOR**

Prof. Claudio Buccelli

**CANDIDATO**

dott.ssa Loriana Paciello

anno accademico 2014-2015

## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE</b>	<i>pag. 3</i>
<b>CAP. I: LA SPERIMENTAZIONE CLINICA</b>	<i>pag. 6</i>
<b>CAP. II: I SOGGETTI VULNERABILI</b>	<i>pag. 20</i>
<b>CAP. III: LA NORMATIVA</b>	<i>pag. 27</i>
<b>CAP. IV: LA POSIZIONE DEI COMITATI ETICI E IL PROBLEMA DEI VULNERABILI</b>	<i>pag. 52</i>
<b>CAP. V: L'ESPERIENZA DEL COMITATO ETICO DELL'UNIVERSITA' FEDERICO II</b>	<i>pag. 64</i>
<b>CONCLUSIONI</b>	<i>pag. 78</i>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<i>pag. 81</i>

## INTRODUZIONE

Le sperimentazioni cliniche, processi insostituibili per l'avanzamento delle conoscenze scientifiche e per il miglioramento della pratica clinica, hanno la loro legittimazione in valori protetti dalla Costituzione, quali la promozione della ricerca scientifica e la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività:

*“La Repubblica promuove lo sviluppo della cultura e la ricerca scientifica e tecnica (art. 9) [...] tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività” (art.32).*

Si tratta di una realtà che coinvolge più posizioni giuridiche ed interessi: l'interesse dei medici all'individuazione della cura; quello dei ricercatori alle scoperte; quello delle case farmaceutiche; quello del paziente al rispetto dei suoi diritti.

Tutto questo ha portato alla esigenza di regolamentare l'attività medica in riferimento alla sperimentazione clinica sottolineando il suo valore prevalente consistente nella promozione del benessere sociale nel rispetto dei diritti dell'uomo.

Perché la sperimentazione clinica sia lecita è necessaria l'acquisizione del consenso informato specifico di chi vi partecipa. Risulta pertanto evidente la difficoltà di condurre sperimentazioni cliniche su adulti incapaci di manifestare un consenso consapevole ed esplicito alla sperimentazione.

L'esclusione di siffatta tipologia di pazienti dalla partecipazione alla sperimentazione certamente li protegge dagli inevitabili rischi connessi alla ricerca stessa ma al contempo esclude l'intera categoria dalla possibilità di trarne potenziali vantaggi derivanti dalla sperimentazione.

Il problema bioetico del rapporto tra autonomia decisionale e beneficiabilità nelle scelte mediche si sovrappone al problema giuridico della ricerca di una composizione tra le esigenze di autonomia e quelle di protezione dei soggetti privi del tutto o in parte della loro autonomia, i quali devono essere tutelati limitando il meno possibile la loro capacità di agire mediante interventi di sostegno temporaneo o permanente.

L'individuazione di strumenti o istituti che permettano al soggetto incapace di esprimere un valido consenso informato consentirebbe loro di superare la diversità rispetto a coloro i

quali sono in grado di prestare o negare un valido consenso perché capaci di comprendere le informazioni ricevute e di esprimere la propria volontà in relazione alla praticabilità di interventi medici.

## **- CAPITOLO PRIMO -**

### **LA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

Per sperimentazione clinica si intende *“qualsiasi studio sull'uomo finalizzato a scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno a più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia”* (art.2, D.Lgs n°211, 24 giugno 2003).

Le origini della sperimentazione umana si confondono con quelle della medicina.

La medicina è stata da sempre riconosciuta come una prassi fondata su un momento conoscitivo che la mette in grado di consolidare e confermare le proprie capacità terapeutiche.

Mancava tuttavia alla medicina antica il concetto di progresso della conoscenza: la verifica sperimentale non era ricercata sistematicamente come banco di prova delle conoscenze.

È solo a partire dal XVII sec. d.C. che, ad opera di Francesco Bacone e Galileo Galilei, viene ufficialmente introdotto il metodo induttivo sperimentale.

Secondo i due scienziati la conoscenza poteva derivare esclusivamente dall'esperienza.

Successivamente, in età medioevale, con l'istituzione degli ospedali, si ebbe una conoscenza più specialistica della scienza medica, che tuttavia restava ancorata alle teorie umorali della scuola galenica.

Si è assistito successivamente ad una corsa al progresso, all'avanzamento delle conoscenze tecnico-scientifiche, alla condivisione e alla distribuzione planetaria dei frutti ottenuti dal lavoro compiuto dai ricercatori.

Si è così affermata l'importanza della sperimentazione, intesa come mezzo indispensabile ed imprescindibile per il progresso scientifico e per il benessere dell'individuo.

E' noto che la messa a punto di un nuovo farmaco è un'operazione complessa, caratterizzata da forte tecnicismo e da costi molto elevati.

Tra il 1974 e il 1978 il Congresso statunitense investì la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research, in relazione alla conoscenza di gravi abusi che erano stati compiuti nell'ambito della sperimentazione clinica e/o farmacologica su soggetti "deboli", del compito di identificare i principi etici generali alla base della sperimentazione clinica, che vennero poi diffusi attraverso un documento finale, il Belmont Report.

Vennero proposti tre principi: il principio del rispetto delle persone, il principio di beneficiabilità e il principio di giustizia.

Il primo principio rammenta l'obbligo di considerare la persona malata con il medesimo rispetto dovuto alla persona sana capace di autodifesa, considerandola sempre soggetto e mai oggetto d'indagini diagnostiche o terapeutiche.

Corollario naturale di questo principio è l'obbligo del consenso informato ai trattamenti medici fornito dal soggetto stesso o da un suo legale rappresentante.

Il principio di beneficiabilità sottolinea la necessità di tenere costantemente presente il bene del paziente; esige che il rischio



assunto con la sperimentazione sia ragionevole in base ai benefici attesi.

L'ultimo principio, quello di giustizia, richiede che vi sia un consistente valore sociale della ricerca e che questa sia condotta in modo non discriminatorio e nel rispetto dei principi di uguaglianza e giustizia distributiva.

Nel 1979 Beauchamp e Childress con volume "*Principles of biomedical ethics*" estesero il modello basato sui principi dal campo limitato della sperimentazione a quello più vasto di tutta l'area biomedica.

Ai tre precedenti principi ne fu aggiunto un quarto, il principio di non maleficenza, secondo il quale non bisogna arrecare danno al paziente in modo prevedibile ed impone scientificità del disegno di ricerca, adeguatezza delle strutture, competenza degli sperimentatori/ricercatori.

Per passare dalla scoperta di un principio attivo alla migliore formulazione farmacologica possibile occorrono studi, prove e verifiche, che iniziano dalle prove di laboratorio, passano ai test di verifica su animali, per poi approdare alla sperimentazione con l'uomo.

Un farmaco destinato all'uomo non avrà mai una convalida ed un controllo scientifico e clinico finché non sarà stato impiegato e sperimentato sull'uomo stesso.

Le precedenti fasi di studio e di sperimentazione in laboratorio e sugli animali hanno perciò un carattere preparatorio, necessario ma non definitivo né ultimativo.

Le fasi della sperimentazione farmacologica sull'uomo – dopo i test di laboratorio e su animali - sono state variamente descritte.

Di seguito la classificazione riportata nella edizione del 1991 delle Norme di Buona Pratica Clinica (Good Clinical Practice), emanate dalla Comunità Economica Europea e recepite in Italia con un Decreto Ministeriale del 27 aprile 1992.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi (I-IV), sebbene non sia possibile tracciare confini netti tra una fase ed un'altra.

La fase I rappresenta una fase conoscitiva e non terapeutica che ha lo scopo di fornire un primo profilo di tollerabilità e farmacocinetico/metabolico del nuovo principio attivo oggetto della sperimentazione. Sono generalmente coinvolti in questa

fase, della durata di circa 24-30 mesi, dai 20 ai 50 volontari sani o ammalati.

*“Nei soggetti ammalati, questi studi possono includere la valutazione di indici di efficacia nel caso di farmaci per i quali l’attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze che presentano rischi non accettabili nei volontari sani. Tali studi possono essere eseguiti sull’uomo volontario malato nel caso di prodotti farmaceutici per i quali l’attesa di un effetto terapeutico giustifica la somministrazione di sostanze ad elevata tossicità o che presentano rischi non accettabili nei volontari”*  
(Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001).

I volontari sani riceveranno una certa quantità della sostanza in oggetto per alcune settimane e saranno costantemente monitorati in ambito ospedaliero.

Il passaggio alla fase clinica successiva avviene quando il profilo farmaco-cinetico sia stato sufficientemente delineato e solo se la tollerabilità è risultata accettabile in termini etici e clinici.

Scopo degli studi di fase II è di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine del principio

farmacologico oggetto della sperimentazione in pazienti affetti dalla malattia o da una condizione clinica per la quale la molecola è proposta.

In un primo periodo, in cui viene scelto un numero limitato di pazienti, vengono precisati l'utilità potenziale, l'attività farmacologica, le indicazioni, il dosaggio ottimale.

In un periodo successivo, in cui viene coinvolto un numero più ampio di pazienti sottoposti ad un trattamento prolungato, vanno precisati gli aspetti farmacocinetici, i dosaggi, le indicazioni, le formulazioni, vanno valutati i vantaggi rispetto ai farmaci già in commercio e definiti gli effetti indesiderati.

L'obiettivo principale di questi studi è il saggio dell'attività farmacologica in pazienti selezionati.

Gli studi di fase III sono condotti su gruppi di pazienti più numerosi al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo e valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. Si indagano le specifiche caratteristiche e interazioni cliniche del prodotto nonché la comparsa e l'andamento di reazioni avverse in

condizioni di studio che dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni di uso clinico.

Obiettivo primario di tale fase è lo studio dell'efficacia clinica in pazienti rappresentativi della popolazione per il quale il farmaco è indicato.

*“L'efficacia di un farmaco in fase 3 va evidenziata inequivocabilmente su criteri di valutazione significativi dal punto di vista clinico: questo mediante studi comparativi verso lo standard di riferimento per quella patologia e condotti in doppio cieco”* (Tomino C., 2004).

Se i risultati delle prime tre fasi evidenziano la validità terapeutica del farmaco e una buona tollerabilità del farmaco in studio la molecola viene commercializzata.

La fase IV comprende gli studi condotti dopo la commercializzazione del farmaco e ha lo scopo di analizzare e seguire il profilo di efficacia ma soprattutto di tollerabilità del farmaco dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio per determinate indicazioni terapeutiche, sorvegliando la reale sicurezza di impiego sul mercato.

La Food and Drug Administration nel 2006 alle succitate fasi ha aggiunto la fase 0, che si basa sulla somministrazione di microdosi di farmaco in un numero ristretto di pazienti (inferiore a 15) e per un tempo inferiore a 7 giorni.

Non sono previsti benefici diretti per i pazienti arruolati in studi di fase 0 e gli stessi non possono essere arruolati in altre tipologie di sperimentazioni.

Scopo di questa fase è di determinare esclusivamente le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche della molecola in studio.

Perché ogni fase sia regolare è necessario che siano chiari gli scopi della ricerca, le premesse teoriche, i motivi ed i tempi della sua esecuzione, le considerazioni etiche di base; sia ben illustrato il disegno sperimentale; siano corretti i criteri di inclusione e esclusione dei soggetti alla sperimentazione; sia descritto minuziosamente il trattamento (posologia, via di somministrazione, durata, terapie concomitanti, ecc... ); siano gestiti regolarmente i dati (case report form) e le eventuali reazioni avverse; siano presenti informazioni circa il metodo statistico, la copertura assicurativa, il finanziamento, il

monitoraggio, l'impegno personale dello sperimentatore principale e dei coinvestigatori.

Nella sperimentazione clinica sono insiti inevitabilmente dei limiti, sia oggettivi che soggettivi.

Il primo fondamentale limite oggettivo è rappresentato dal principio della salvaguardia della vita, della salute e della integrità fisica e psichica del soggetto che si sottopone alla sperimentazione.

Altri limiti sono rappresentati dalla sussistenza dei seguenti requisiti: dalla capacità tecnica dello sperimentatore principale e dei suoi collaboratori; dalla idoneità delle strutture in cui verrà effettuata la sperimentazione; dalla validità scientifica dei progetti; dalla osservanza delle leggi suggerite dalla migliore scienza ed esperienza medica.

Il principale limite soggettivo è rappresentato dall'acquisizione del consenso informato da parte del soggetto arruolato nella sperimentazione.

Per consenso informato si intende – facendo riferimento a documenti e definizioni esterne all'ambito etico-deontologico - la *“decisione di un soggetto candidato ad essere incluso in una*

*sperimentazione, scritta, datata e firmata, presa spontaneamente, dopo esaustiva informazione circa la natura, il significato, le conseguenze ed i rischi della sperimentazione e dopo aver ricevuto la relativa documentazione appropriata. La decisione e' espressa da un soggetto capace di dare il consenso, ovvero, qualora si tratti di una persona che non e' in grado di farlo, dal suo rappresentante legale o da un'autorità, persona o organismo nel rispetto delle disposizioni normative vigenti in materia. Se il soggetto non e' in grado di scrivere, può in via eccezionale fornire un consenso orale alla presenza di almeno un testimone, nel rispetto della normativa vigente” (art.2, D.Lgs n°211, 24 giugno 2003).*

Il consenso informato è alla base del rapporto medico-paziente e, di conseguenza, di quello sperimentatore-paziente: il paziente può decidere in piena autonomia in che modo, dove e quando farsi curare, senza coercizione alcuna, alla luce anche dell’art.32 della Costituzione, in cui si afferma che “...Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana”.



Con l'introduzione del consenso informato il rapporto medico-paziente assume i connotati di una relazione fondata sulla comunicazione: il consenso è strettamente legato ad un processo decisionale attivo e condiviso tra soggetto e sanitario.

Per questa ragione il consenso del paziente non può soffrire limitazioni, essendo essenziale ed imprescindibile per il rapporto medico-paziente sul piano etico e giuridico.

Non è solo necessario, dunque, acquisirlo ma è imprescindibile anche garantire che siano rispettati i criteri posti alla base della sua validità.

Il consenso informato deve essere reale, personale (ad eccezione dei minori, degli interdetti e degli inabilitati, per i quali è previsto il consenso del legale rappresentante), specifico, libero, spontaneo, attuale, concernente un bene disponibile, manifesto, revocabile, informato.

In merito a quest'ultimo punto si deve sottolineare come al diritto del soggetto di essere informato corrisponde il dovere del medico di informare.

L'informazione deve essere dettagliata, chiara, aggiornata, tempestiva, adeguata alle capacità di comprensione del paziente e tale da non alimentare false speranze.

In ordine alla qualità della comunicazione, l'informativa va formulata con modalità comunicative chiare e con un linguaggio comprensibile.

Secondo quanto previsto dalle attuali disposizioni normative (nello specifico, articoli 2,3,4 e 5 del D.lgs. del 24/6/2003 n° 211; paragrafo 6.1.2.5 e appendice 14 del D.M. del Ministero della Salute del 21/12/2007), nell'informativa vanno indicati utilità e rilevanza dello studio; scopi della sperimentazione; metodi impiegati; durata della sperimentazione; numero di partecipanti; fonti di finanziamento; qualifica professionale dei ricercatori con indirizzo e recapito degli stessi; benefici e rischi connessi allo studio (effetti collaterali e complicanze) con descrizione dei trattamenti di uso corrente; eventuali alternative terapeutiche; carattere sostitutivo o integrativo rispetto alla cura accreditata; procedura di conduzione dello studio; richieste per i controlli clinici e strumentali con relative caratteristiche e frequenze; procedure di follow-up dopo la conclusione dello studio e ogni ulteriore programma di assistenza

necessario in seguito ai risultati emersi durante il follow-up; spiegazione della modalità di assegnazione del soggetto al gruppo sperimentale o di controllo; possibilità di revoca del consenso senza giustificazioni; sospensione del trattamento nell'interesse del paziente; diritto di tutela della privacy del soggetto con le misure adottate per assicurare la protezione dei dati personali in accordo alla normativa vigente in materia; possibilità di avere del tempo per potere decidere se partecipare allo studio o quantomeno di confrontarsi con un familiare o con altro medico di fiducia; polizza assicurativa per eventuali danni derivanti dalla sperimentazione; approvazione del Comitato etico.

Le numerose e dettagliate caratteristiche che deve possedere l'informazione da fornire al paziente rispecchiano da un lato il concetto di salvaguardia della salute, della libertà e della dignità dei pazienti e dall'altro le incertezze intrinseche ad ogni sperimentazione.

L'informazione deve creare le condizioni ideali per una partecipazione reale e non formale alla sperimentazione clinica: si è in grado di scegliere solo quando si è messi in condizione di capire.

## **- CAPITOLO SECONDO -**

### **I SOGGETTI VULNERABILI**

Il valore della ricerca biomedica non ha alcun senso se paragonato alla sicurezza ed al benessere dei soggetti arruolati.

Gli interessi del singolo devono essere anteposti a quelli della scienza e della società.

Ciò maggiormente quando i partecipanti alla sperimentazione medica sono i soggetti considerati fragili e vulnerabili.

Vulnerabili, secondo il Belmont Report, sono i soggetti che potrebbero “*sostenere oneri disuguali nella ricerca*” a causa della loro “*pronta disponibilità nei luoghi in cui la ricerca è condotta*”, come le carceri, gli ospedali; tali soggetti richiedono maggiore protezione.

Vulnerabili, per le Good Clinical Practice, sono “*individui la cui decisione di offrirsi come volontari in uno studio clinico può essere influenzata impropriamente dall’aspettativa, sia essa giustificata o meno, di benefici legati alla partecipazione...*”.

Secondo quanto riportato nelle International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects redatte dal CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) i soggetti vulnerabili sono persone che per insufficienza delle loro facoltà intellettive, la loro istruzione, le loro risorse, la loro forza o per altri criteri devono costituire oggetto di particolare attenzione affinché vengano protetti i loro interessi nei confronti della ricerca biomedica.

Vulnerabili sono gli incapaci temporanei o permanenti, i malati in condizioni di urgenza, i pazienti affetti da malattie incurabili, le persone affette da turbe mentali o comportamentali, i minori, le donne in gravidanza, le minoranze etniche e razziali, i membri dell'esercito o della polizia, i detenuti, gli studenti, i profughi, i rifugiati politici, i detenuti.

Vulnerabili sono i soggetti incapaci totalmente o parzialmente di proteggere i propri interessi.

Hans Jonas affermò che: *“il partecipante ideale ad una ricerca è colui che può riconoscere lo scopo della sperimentazione”*; di contro, i soggetti vulnerabili sono persone incapaci di

proteggere i propri interessi; pertanto sono i più esposti al rischio di soprusi (Jonas, 1969).

In realtà si può affermare che vulnerabili sono tutte le persone che non si trovano nella libertà di scegliere perché condizionate da età, patologie importanti, condizioni culturali o economiche, particolarmente esposte a qualche forma di fragilità, esclusione o discriminazione.

La Dichiarazione di Helsinki (versione 2008) all'art. 5 recitava che *“Alle popolazioni sotto-rappresentate nella ricerca medica dovrebbe essere assicurata un’adeguata opportunità di partecipare alla ricerca”*: si auspica che le persone vulnerabili abbiano eque e adeguate opportunità di partecipare alle sperimentazioni.

*“...Alcune popolazioni di ricerca sono particolarmente vulnerabili e necessitano di una protezione speciale. Questi includono coloro i quali non possono dare o rifiutare il consenso, per sé e per coloro che possono essere vulnerabili alla coercizione o indebito condizionamento”* (art.9).

Anche nell'ultima revisione della Dichiarazione di Helsinki dell'ottobre 2013 è utilizzato un concetto ampio di vulnerabilità.

Vulnerabile non è solo chi può prestare o rifiutare il consenso ma anche chiunque possa subire una qualche forma di pressione, anche una popolazione o una comunità. E in questi casi la ricerca è giustificata solo se *“è sensibile ai bisogni di salute o alle priorità poste da questo gruppo e la stessa ricerca non può essere effettuata in un gruppo non vulnerabile. Inoltre, questo gruppo dovrebbe beneficiare delle conoscenze, pratiche o interventi che derivano dalla ricerca”* (art.20).

Anche la speranza di guarire o prolungare la vita può rendere una persona vulnerabile.

Le persone affette da malattie molto gravi, per le quali l'aspettativa di vita è molto bassa, cui si propone l'arruolamento in una sperimentazione clinica con beneficio atteso minimo o irrilevante, sono considerate persone vulnerabili anche se in grado di scegliere e prestare il consenso.

In situazioni di vulnerabilità capacità e autonomia sono gravemente compromesse.

È ridotta o addirittura abolita la capacità di una persona di proteggersi.

La prestazione del consenso informato diventa più articolata quando ad essere inclusi nelle sperimentazioni sono i soggetti incapaci, quelli cioè non in grado di prestare un valido e consapevole consenso.

Il consenso per essere valido ed efficace deve essere fornito da persona che ne abbia la capacità.

Essa sul piano formale si distingue in capacità giuridica, che si acquisisce al momento della nascita, e in capacità di agire, che si acquisisce al compimento del diciottesimo anno di età.

La capacità giuridica è la idoneità alla titolarità di diritti e di doveri; la capacità di agire, invece, è la idoneità a compiere validamente atti giuridici.

La capacità giuridica non può mai essere limitata, mentre la capacità di agire può essere soggetta a restrizioni e, pertanto, parzialmente ridotta o del tutto esclusa, temporaneamente o permanentemente.

Gli incapaci sono soggetti non in grado di provvedere ai propri interessi che pertanto necessitano di un terzo che li tuteli.

Si distinguono al riguardo tre tipi di incapacità:



1) Incapacità assoluta. In questa categoria vengono racchiusi i minorenni, gli interdetti legali (ovvero coloro che hanno subito una condanna superiore ai cinque anni) e gli interdetti giudiziali (che si trovano in condizioni di infermità mentale stabile). Tutti questi soggetti non possono compiere alcun atto giuridico né di ordinaria amministrazione né di straordinaria amministrazione e necessitano pertanto di un tutore.

2) Incapacità relativa. In questa categoria vengono ricondotti i minorenni emancipati di diritto (cioè, coloro che hanno contratto matrimonio raggiunti i sedici anni di età, naturalmente nei termini disposti dalla legge); gli inabilitati (ovvero i ciechi e i sordi dalla nascita o dalla prima infanzia); coloro che sono affetti da disturbi mentali non gravi; i prodighi (i soggetti che non sono in grado di gestire il loro patrimonio perché lo sperperano creando danno per sé e per la propria famiglia, comprese le generazioni future). Possono compiere atti di "*ordinaria amministrazione*" ma non atti di "*straordinaria amministrazione*" (redigere testamento, ad esempio). In quest'ultimo caso, infatti, devono essere assistiti da un terzo il curatore.

3) Incapacità naturale o di fatto. Si tratta di soggetti che non possiedono la capacità di agire solo in determinati momenti, poiché anziani, o sotto effetto di stupefacenti e di alcolici, o perché si trovano in stato di ipnosi. In questo caso, la legge tutela il soggetto consentendogli l'annullamento di qualsiasi atto, a condizione che si possa provare la temporanea incapacità. L'incapacità naturale deve altresì essere tale da pregiudicare una corretta valutazione dell'atto che si sta compiendo, ai fini della sua impugnabilità.

Dal punto di vista prettamente clinico vi sono molte condizioni associate ad una condizione di incapacità del soggetto ad autodeterminarsi, tra cui patologie neurologiche (morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, Corea di Huntington, malattia di Pick, sindromi demenziali, stati comatosi), patologie psichiatriche (schizofrenia, forme di delirio, disturbi amnestici e altri disturbi psicotici); patologie genetiche (Sindrome di Down, Sindrome di Prader-Willy, sindrome di Turner).

## **- CAPITOLO TERZO -**

### **LA NORMATIVA**

A partire dalla metà del Novecento si è registrata da parte di autorevoli istituzioni nazionali, internazionali e sovranazionali, una abbondante produzione di documenti riguardanti la sperimentazione clinica, la tutela dei soggetti che vi partecipano, il consenso informato.

La categorica necessità dell'acquisizione del consenso e la conseguente esclusione degli incapaci dalle sperimentazioni cliniche erano prescrizioni previste nelle prime regolamentazioni del consenso informato vigenti agli inizi del XX secolo in area tedesca.

Le Linee guida sulle nuove terapie e le sperimentazioni umane emanate il 28 febbraio 1931 dal Ministro dell'Interno tedesco tra le altre norme vietavano in maniera assoluta l'arruolamento in sperimentazioni non terapeutiche di soggetti incapaci di prestare il proprio consenso.

Medesime ideologie pervadevano il Codice di Norimberga del 1947, primo documento etico sulla sperimentazione clinica umana, che ha fissato principi di respiro internazionale per regolare l'uso del corpo nella ricerca, vincolando tali principi in maniera incondizionata al consenso della persona coinvolta nella sperimentazione.

Si afferma per la prima volta l'obbligo di ricevere dalla persona sottoposta alla sperimentazione il consenso informato strutturato su una preventiva informazione relativa alla ricerca.

Non vi erano alternative al consenso informato per i pazienti che avendo perso la capacità decisionale non erano più in grado di fornirlo personalmente: non era contemplata la possibilità di ricorrere al "consenso surrogato" da parte dei rappresentanti.

Gli incapaci, pertanto, erano esclusi da ogni tipo di ricerca.

Con il passare del tempo sono state introdotte condizioni che, nel rispetto di adeguate garanzie, permettono di arruolare in sperimentazioni cliniche anche soggetti incapaci di esprimere il proprio consenso.

Nel 1964 la World Medical Association affrontò il problema con la Dichiarazione di Helsinki, dichiarazione di principi avente, per volontà dei redattori, valore etico e non giuridico.

Già dalla prima stesura del 1964 fu enunciato il principio che in caso di arruolamento di pazienti incompetenti in ricerche terapeutiche era necessario acquisire il consenso del rappresentante legale.

Con l'ultima revisione dell' ottobre 2013 si sono rafforzate le regole per la protezione dei soggetti coinvolti nelle sperimentazioni.

La sperimentazione clinica con soggetti vulnerabili è giustificata *“solo se la ricerca risponde alle esigenze di salute o alle priorità di questo gruppo e non può essere effettuata su un gruppo non vulnerabile. Inoltre, tali soggetti dovrebbero beneficiare delle conoscenze, delle pratiche o dei trattamenti che derivano dalla ricerca”* (art.20).

La ricerca con coinvolgimento di soggetti incapaci di prestare un valido consenso può essere condotta a patto che la condizione fisica o mentale che impedisce di fornire il consenso informato sia una caratteristica necessaria del gruppo di ricerca.

In tali circostanze lo sperimentatore deve richiedere il consenso informato del legale rappresentante.

La Dichiarazione di Helsinki tuttavia ammette una significativa eccezione alla necessità di acquisire il consenso informato del rappresentante legale.

In assenza del legale rappresentante lo studio può procedere prescindendo dal consenso informato a condizione che la ricerca non possa essere rinviata; le ragioni specifiche per coinvolgere soggetti incapaci siano state indicate nel protocollo di ricerca; lo studio sia stato approvato dal comitato etico; il consenso a rimanere nella ricerca sia ottenuto non appena possibile dal soggetto o dal suo rappresentante legale.

Si riconosce nel cosiddetto Belmont Report (1979) una tappa significativa nell'evoluzione del modo di gestire la possibilità di arruolare incompetenti o, più in generale, vulnerabili nelle sperimentazioni cliniche. Nel rapporto si afferma che *“si determina un’ingiustizia quando sono negati, senza una buona ragione, alcuni benefici a cui una persona ha diritto”*.

La Raccomandazione R(90)3 del Consiglio d'Europa (1990) stabilisce quanto segue: *“Una persona dichiarata legalmente*

*incapace può essere inclusa in una ricerca medica (...)se il suo rappresentante legale, o un'autorità o una persona autorizzata o designata in base alle normative nazionali, acconsente. Se il soggetto legalmente incapace è in grado di comprendere, è richiesto anche il suo consenso e nessuna ricerca può essere effettuata se egli non fornisce il suo consenso”.*

Una persona legalmente incapace non può essere inclusa in una ricerca se non può trarne benefici diretti e significativi per la sua salute.

Nel 1993 il Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ha promulgato le Linee guida etiche internazionali per la ricerca biomedica coinvolgente soggetti umani.

In caso di sperimentazione con soggetti che per disturbi mentali o comportamentali sono incapaci di prestare un consenso adeguatamente informato, il ricercatore deve assicurarsi che: tali persone non saranno impiegate come soggetti in ricerche che potrebbero essere condotte con uguale efficacia con persone in pieno possesso di facoltà mentali; lo scopo della ricerca è quello di ottenere conoscenze attinenti alle particolari necessità

sanitarie delle persone affette da disturbi mentali o comportamentali; nel caso di soggetti incapaci di acconsentire, il consenso informato viene ottenuto dal tutore legale o da altro rappresentante debitamente autorizzato.

Alla Dichiarazione di Helsinki si rifanno le Linee guida di buona pratica clinica CPMP/ICH/135/95 recepite dal Decreto Ministeriale del 15/7/1997 divenendo così norme valide per il diritto italiano.

La Buona Pratica Clinica è uno standard internazionale di etica e qualità scientifica per progettare, condurre, registrare e relazionare gli studi clinici che coinvolgano soggetti umani.

L'aderenza a questi standard di GCP garantisce non solo la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti che partecipano allo studio, in conformità con i principi della dichiarazione di Helsinki, ma anche l'attendibilità dei dati relativi allo studio clinico.

Agli artt. 4.8.1ss. è previsto l'arruolamento di un soggetto incapace di prestare il consenso alla sperimentazione clinica a condizione che tale consenso sia espresso dal rappresentante legale.



In caso di coinvolgimento in una sperimentazione non terapeutica (una sperimentazione in cui non è previsto un beneficio diretto per il soggetto) è necessario, oltre al consenso del rappresentante legale, che i rischi prevedibili e l'impatto negativo sul benessere del soggetto siano modesti.

Così come la Dichiarazione di Helsinki prevede eccezioni alla necessità del consenso informato del rappresentante legale in caso di ricerca non rinviabile, anche per le Linee guida di buona pratica clinica CPMP/ICH/135/95 è prevista una eccezione alla necessità del consenso informato del rappresentante legale.

All'art. 29, infatti, è previsto che in caso di situazioni di emergenza, quando non è possibile ottenere il consenso della persona né del suo rappresentante legale, è possibile arruolare il soggetto in presenza di tre concorrenti requisiti: l'arruolamento avviene secondo le procedure descritte nel protocollo, che deve indicare le ragioni specifiche che giustifichino esplicitamente il coinvolgimento di soggetti incapaci nella sperimentazione; il protocollo è stato approvato dal Comitato Etico; il soggetto, o il suo rappresentante legale, sarà informato il prima possibile e gli verrà richiesto il consenso.

Il medesimo contenuto normativo fu poi recepito dall'art.3.7.8 del D.M. 18/3/1998 (Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati Etici): *“Come previsto dalle GCP per i medicinali destinati a terapie in situazioni di emergenza, quando non è possibile ottenere il previo consenso del soggetto, bisogna chiedere il consenso del suo rappresentante legalmente riconosciuto, se presente. Qualora non sia possibile ottenere il previo consenso del soggetto, e non è disponibile il suo rappresentante legalmente riconosciuto, l'arruolamento del soggetto deve richiedere le misure descritte nel protocollo e/o in altri documenti, con l'approvazione documentata del Comitato etico, per tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto e per assicurare la conformità alle disposizioni normative applicabili. Il soggetto, od il suo rappresentante legalmente riconosciuto, deve essere informato in merito allo studio il più presto possibile e deve essere chiesto il consenso a continuare ed ogni altro consenso, eventualmente necessario”*.

La Convenzione Europea di Oviedo (1997) (Convenzione per la Protezione dei Diritti Umani e della Dignità dell'Essere Umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina:

convenzione su diritti umani e biomedicina), trattato internazionale, stipulato nell'ambito delle attività di protezione dei diritti umani promosse dal Consiglio di Europa, ratificato in Italia con la legge 28 marzo 2001 n. 145, prevede un sistema di garanzie a tutela dell'incapace.

Ha stabilito, all'art.6, la possibilità di intraprendere una ricerca con un soggetto incapace solo a condizione che vi sia diretto beneficio per lo stesso e vi sia il consenso scritto o del rappresentante legale o di una persona o di un organo designato dalla legge.

Nelle situazioni di urgenza, senza il consenso informato, è possibile *“procedere immediatamente ad ogni intervento medico indispensabile per il beneficio della salute della persona interessata”* (art.8). Tale possibilità è tuttavia limitata agli interventi non sperimentali, ma che hanno già provato un beneficio diretto per il paziente.

L'Italia è tra i numerosi Paesi che hanno sottoscritto la Convenzione di Oviedo e il legislatore ha provveduto ad emanare la legge di autorizzazione alla ratifica della stessa Convenzione (Legge 145 del 28 marzo 2001). Tuttavia essa è ancora

inoperante per la mancata adozione dei previsti decreti legislativi recanti ulteriori disposizioni per l'adattamento dell'ordinamento giuridico italiano ai principi e alle norme della Convenzione.

La vigente normativa italiana ha come fonte principale il D.lgs 211/2003, che attua la Direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali.

La Direttiva CE, ai punti 3 e 4, pone in evidenza la necessità di prestare maggiore attenzione qualora siano arruolate in una sperimentazione persone che non dispongono delle condizioni psico-fisiche idonee a fornire un valido consenso

Queste persone non possono essere incluse in sperimentazioni cliniche se gli stessi risultati possono essere ottenuti arruolando persone in grado di dare il proprio consenso. Tali soggetti devono di norma partecipare a sperimentazioni cliniche soltanto qualora vi sia motivo di ritenere che la somministrazione del medicinale rechi al paziente un beneficio diretto superiore ai rischi.

Non sono ammesse deroghe alla necessità di acquisire il consenso informato del rappresentante legale in caso di arruolamento di soggetti incapaci in una sperimentazione clinica.

Si potrà tuttavia prescindere dal consenso informato del rappresentante legale esclusivamente in caso di “stato di necessità”, secondo l’esimente generale prevista dall’art.54 del Codice Penale.

Secondo la Direttiva 2001/20/CE è possibile arruolare nella sperimentazione soggetti *“adulti incapaci che non hanno dato o non hanno rifiutato il loro consenso informato prima che insorgesse l’incapacità”* a condizione che sia stato ottenuto il consenso del rappresentante legale; sia necessario coinvolgere soggetti incapaci per l’impossibilità scientifica di effettuare la sperimentazione su persone che siano in grado di fornire il consenso; sia pertinente la patologia di cui è affetto il soggetto; vi siano fondati motivi per supporre che vi possa essere un beneficio diretto per il partecipante superiore ai rischi.

La Direttiva 2001/20/CE e il D.lgs 211/2003 appaiono ben più restrittivi sia della Dichiarazione di Helsinki che delle Linee guida di buona pratica clinica CPMP/ICH/135/95: tali normative non prevedono difatti alcuna eccezione alla necessità di acquisire il consenso informato del rappresentante legale in caso di situazioni di urgenza.

Il silenzio del legislatore è stato inteso come manifestazione implicita di volontà di precludere la fattibilità della sperimentazione con il coinvolgimento di soggetti incapaci, senza il consenso di un rappresentante legale.

La Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i Diritti Umani, approvata per acclamazione dall'Unesco il 19 ottobre 2005, risponde all'esigenza sempre più sentita di fissare la liceità e la natura dei limiti della ricerca scientifica.

I dilemmi etici che nascono dal contrasto tra benefici ed effetti dannosi all'uomo e al suo ambiente naturale determinano la necessità di delineare un quadro generale che superi i confini nazionali e stabilisca principi universalmente riconosciuti.

Una protezione speciale deve essere posta nei confronti delle persone vulnerabili e che non hanno la capacità di prestare il proprio consenso.

*“La ricerca dovrebbe essere condotta esclusivamente per il diretto beneficio della salute della persona, soggetta all'autorizzazione e alle limitazioni per ragioni di protezione stabilite dalla legge e solo se non ci sono forme di ricerca alternative di pari efficacia che possano essere condotte su persone che possono prestare il loro*

*consenso. La ricerca che non ha potenziali effetti vantaggiosi diretti sulla salute della persona può essere intrapresa esclusivamente in via eccezionale, con il massimo controllo, esponendo la persona solo ad un rischio e ad un disagio minimi e soltanto se la ricerca si presume possa contribuire alla salute di altre persone della stessa categoria, salve le condizioni stabilite dalla legge e compatibili con la tutela dei diritti umani dell'individuo. Il rifiuto da parte di tale persona di prendere parte alla ricerca deve essere rispettato"* (art.7).

Il Protocollo Addizionale alla Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina riguardante la ricerca biomedica sull'essere umano (2005) affronta all'art.19 il problema delle sperimentazioni cliniche in situazioni di emergenza invitando le varie legislazioni nazionali a determinare condizioni supplementari di protezione per i pazienti arruolati.

Sono indicate alcune condizioni necessarie: la stessa ricerca non può essere effettuata su pazienti incompetenti che non si trovano in situazioni di urgenza; il protocollo deve ricevere l'approvazione specifica di un organo competente; devono essere rispettate eventuali posizioni espresse dal paziente arruolato quando era

ancora capace di fornire il consenso; se i risultati attesi dalla sperimentazione non comportano benefici diretti per il soggetto la ricerca deve avere lo scopo di contribuire significativamente all'avanzamento delle conoscenze scientifiche e la ricerca deve comportare un rischio minimo per il paziente; non appena possibile deve essere richiesto il consenso o l'autorizzazione al prolungamento della sperimentazione.

Secondo il Considerando n.10 della Direttiva 2005/28/CE, recepita in Italia con il D.lgs. 200/2007, le norme stabilite dalla Direttiva 2001/20/CE circa la tutela delle persone incapaci arruolate nella sperimentazione devono applicarsi anche alle persone temporaneamente incapaci di fornire un valido consenso informato soprattutto in situazioni di emergenza.

Il succitato Decreto Legislativo, nel disciplinare la buona pratica clinica alla quale devono attenersi gli sperimentatori nella stesura del protocollo e i Comitati Etici nella successiva valutazione e approvazione, all'art. 3 comma 3°, prevede che: *“le sperimentazioni cliniche sono realizzate in conformità alla Dichiarazione di Helsinki su principi etici per le sperimentazioni su*



*esseri umani...e nel rispetto delle norme di buona pratica clinica e delle disposizioni normative applicabili”.*

Anche per il D.M. 21/12/2007 non sono previste eccezioni per la necessità di acquisire il consenso informato del rappresentante legale in caso di situazioni di emergenza, qualora ad essere arruolate siano persone incapaci (art.6.1.2.5).

Tra le norme di portata nazionale, un posto di rilievo merita il Codice di Deontologia Medica del 2014, norma etico-deontologica, giuridicamente rilevante nell’ambito dell’ordinamento professionale medico, il quale all’art. 48 recita che *“la sperimentazione sull’uomo è subordinata al consenso informato scritto del soggetto reclutato (...) Nel caso di minore o di persona incapace, la sperimentazione è ammessa solo per finalità preventive o terapeutiche relative alla condizione patologica in essere o alla sua evoluzione”.*

All’art.37 è previsto che *“in caso di incapace, il medico acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici”.*

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (2012) si è espresso circa la sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso informato in situazioni di urgenza.

Pur ribadendo la prioritaria esigenza di tutelare i diritti, la sicurezza ed il benessere del soggetto arruolato nella sperimentazione clinica, il Comitato giustifica la legittimità della sperimentazione clinica in situazioni di emergenza con un soggetto incapace di prestare un valido consenso purché il consenso sia fornito dal rappresentante legale o da altre figure individuate dal legislatore in grado di assolvere a tale compito.

In caso di assenza di tali figure e di impossibilità di un loro coinvolgimento il Comitato Nazionale per la Bioetica ritiene che sia compito del medico o dell'equipe decidere se includere pazienti nelle sperimentazioni, attendendosi scrupolosamente a quanto descritto circa condizioni, misure e tecniche nel protocollo approvato dal Comitato Etico nazionale, indipendente dagli enti che effettuano la ricerca.

È necessario, altresì, verificare l'assenza di un'eventuale contraria volontà precedentemente espressa dal paziente in merito ad una potenziale sperimentazione; deve essere richiesto

il consenso differito al paziente, qualora riprenda la capacità di esprimere un consenso informato, o al suo legale rappresentante, qualora persista lo stato di incapacità; devono essere resi noti i risultati della sperimentazione, indipendentemente dal risultato positivo o negativo a cui si perviene, per evitare inutili duplicazioni; deve essere assicurata la randomizzazione dei pazienti per garantire equità di trattamento.

Altre condizioni sono rappresentate da: tipologia dello studio di superiorità rispetto a quanto di meglio già disponibile, con valutazione di efficacia condotta in cieco su parametri terapeutici rilevanti (mortalità, morbidità) e campione adeguato all'ipotesi testata; finalizzazione dello studio a condizioni caratterizzate da alta mortalità e disabilità, con esigenza di intervento immediato; forte probabilità di successo della terapia testata; periodico aggiornamento sull'andamento dello studio.

Recentemente il Parlamento Europeo e il Consiglio dell'Unione Europea hanno approvato il Regolamento n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, che abroga la direttiva 2001/20/CE.

Tale Regolamento, entrato in vigore il 16/06/2014, dovrebbe essere applicato solo dal 28/05/2016 al fine di consentire un periodo di prova e di implementazione di un portale e di un database europeo per le sperimentazioni.

Avendo la norma la forma di un regolamento, sarebbe applicabile direttamente in ogni Stato dell'Unione Europea senza la necessità di dover essere recepita nel diritto nazionale.

La Commissione europea sarà poi successivamente chiamata a produrre ulteriori norme di attuazione e linee guida per fornire maggiori dettagli sui diversi aspetti del Regolamento.

Si tratta di un provvedimento che, nonostante numerose criticità, colma una serie di lacune normative sui clinical trials attraverso la creazione di un quadro uniforme per l'autorizzazione degli studi clinici da parte di tutti gli Stati Membri interessati con un'unica valutazione sui rischi e benefici.

Il regolamento è valido per le sole sperimentazioni cliniche; restano esclusi gli studi non interventistici.

Il principio generale, sancito all'art. 3, stabilisce che una sperimentazione clinica possa essere condotta esclusivamente

se i diritti, la sicurezza, la dignità e il benessere dei soggetti sono tutelati e se essa è progettata per generare dati affidabili e robusti.

*“Per migliorare i trattamenti disponibili per i gruppi vulnerabili, ad esempio i pazienti fragili o gli anziani e le persone affette da patologie croniche multiple o da disturbi mentali, è opportuno che i medicinali che hanno verosimilmente un valore clinico significativo siano sottoposti a studi completi atti a individuarne gli effetti su detti gruppi specifici, anche per quanto concerne i requisiti connessi alle caratteristiche specifiche, alla protezione della salute e al benessere dei soggetti appartenenti ai gruppi in questione”.*

In relazione all'arruolamento di soggetti incapaci, all'art.10 ha sancito che *“se i soggetti sono incapaci, la domanda di autorizzazione a una sperimentazione clinica è valutata sulla base di considerazioni specifiche alla luce delle conoscenze nel campo della malattia in questione e della popolazione di pazienti interessata o previa consulenza in merito alle questioni cliniche, etiche e psicosociali nell'ambito della malattia in questione e della popolazione dei pazienti interessata”.*

All'art.35 è affrontata la questione della sperimentazione clinica in situazioni di emergenza in assenza di consenso informato del soggetto o del legale rappresentante: la sperimentazione clinica *“...dovrebbe anche avere un rapporto diretto con la condizione clinica a causa della quale non è possibile ottenere, entro la finestra terapeutica, il consenso informato preventivo del soggetto o del suo rappresentante legalmente designato. Dovrebbero essere rispettate le obiezioni eventualmente espresse in precedenza dal paziente e dovrebbe essere quanto prima acquisito il consenso informato del soggetto o del rappresentante legalmente designato”*.

In detto articolo, in deroga a quanto previsto nello stesso regolamento agli artt. 28 (“consenso informato”), 31 (“sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci”) e 32 (“sperimentazioni cliniche su minori”), viene autorizzato il differimento del consenso informato (che va, poi, acquisito senza indebito ritardo dal rappresentante legale o dal soggetto stesso) all'inclusione nella sperimentazione, a patto che: il soggetto per lo stato di urgenza non sia in grado di fornire un preliminare consenso informato sulla sperimentazione; sia

scientificamente motivato un suo potenziale beneficio attraverso la partecipazione alla sperimentazione; il periodo di finestra terapeutica non permetta di acquisire il preventivo consenso informato del suo rappresentante legale; lo sperimentatore non sia a conoscenza di antecedenti obiezioni del soggetto all'inclusione nella sperimentazione; essa sia direttamente associata alla condizione clinica del soggetto e possa essere condotta soltanto in situazioni di emergenza; il rischio e l'onere per il soggetto, rispetto al trattamento standard, siano minimi.

Nell'ipotesi di un successivo dissenso alla sperimentazione (da parte del soggetto o del suo rappresentante legale) l'interessato ha il diritto di opporsi all'uso dei dati ottenuti dalla sperimentazione clinica.

Si può cercare di trarre dall'insieme dei documenti alcuni requisiti per la sperimentazione (e più in generale per il trattamento) con soggetti incapaci di esprimere il consenso alla sperimentazione.

Ovviamente si devono innanzitutto rispettare tutti i criteri che valgono in qualsiasi circostanza, anche con soggetti in grado di esprimere il consenso.

I principali criteri includono:

- il rispetto delle normative;
- il beneficio diretto per i soggetti (con l'eccezione di alcune circostanze particolari);
- il collegamento diretto tra la sperimentazione e la patologia di cui soffre il soggetto;
- la valutazione comparativa tra rischi e benefici;
- la considerazione delle eventuali alternative;
- il consenso libero e informato del soggetto o del suo rappresentante legale.

In relazione alla figura del rappresentante legale, è d'uopo evidenziare che l'applicazione della Direttiva 2001/20/CE, che prevede nel caso di sperimentazioni su incapaci la necessità del consenso informato fornito dal rappresentante legale, dipende da come le varie legislazioni nazionali intendano la nozione di rappresentante legale potendovi comprendere "*persone fisiche o giuridiche, autorità o organismi*" (Considerando 5 della Direttiva 2001/20/CE).



In Italia la normativa relativa è contenuta nel Titolo XII del Libro primo del Codice Civile dedicato alle misure di protezione delle persone priva in tutto od in parte dell'autonomia.

Con la Legge n. 6/2004 è stata introdotta la figura dell'amministratore di sostegno (artt.404-413), che si affianca agli istituti della interdizione e della inabilitazione.

La nomina dell'amministratore di sostegno avviene entro sessanta giorni dalla data di presentazione della richiesta della nomina, attraverso un decreto motivato che deve contenere le seguenti informazioni: le generalità della persona beneficiaria e dell'amministratore di sostegno; la durata ed oggetto dell'incarico, con l'indicazione degli atti che l'amministratore di sostegno ha il potere di compiere in nome e per conto del beneficiario e di quelli che il beneficiario può compiere solo con l'assistenza dell'amministratore di sostegno; i limiti delle spese che l'amministratore di sostegno può sostenere con l'utilizzo delle somme di cui il beneficiario ha o può avere la disponibilità e la periodicità con cui lo stesso deve riferire al giudice circa l'attività svolta e le condizioni di vita personale e sociale del beneficiario.

Tra le figure che possono ricoprire il ruolo di amministratore di sostegno si annoverano genitori, figli, fratelli, coniuge, persona stabilmente convivente, parente entro il 4° grado, soggetto designato dal genitore vivente con testamento atto pubblico o scrittura privata.

Lo stesso soggetto può in previsione di una sua futura incapacità designare mediante atto pubblico o privato un amministratore di sostegno.

A mente del 3° comma dell'art.408 *“non possono ricoprire la funzione di amministratore di sostegno gli operatori dei servizi pubblici o privati che hanno in cura o in carico il beneficiario”*.

Tuttavia il 3° comma dell'art.406 prevede che *“i responsabili dei servizi sanitari e sociali direttamente impegnati nella cura e assistenza della persona, ove a conoscenza di fatti tali da rendere opportuna l'apertura del procedimento di amministratore di sostegno, sono tenuti a proporre al giudice tutelare il ricorso”* per la nomina dell'amministratore di sostegno.

La legge n.6/2004 permette di identificare nell'amministratore di sostegno il rappresentante legale della persona che esprime

legittimamente il consenso al trattamento nell'esclusivo diretto beneficio della persona non autonoma.

L'amministratore di sostegno deve ricostruire a posteriori la volontà del proprio assistito, cercando di dimostrarne l'attualità.

Per poter compiere tale operazione egli dovrà avere di mira il migliore interesse possibile per il paziente, tenendo in considerazione lo stile di vita, le convinzioni ideologiche e religiose.

Tale figura rappresenta un istituto di altissimo significato bioetico e sociale, un presidio di sostegno dell'autonomia e della dignità della persona.

L'amministratore di sostegno non sostituisce o supera la decisione del soggetto, ma la sostiene e la ricostruisce in base ad elementi oggettivi e di memoria storica.

Proprio tale figura sembra essere la più adeguata a svolgere la funzione di rappresentanza legale delle persone incapaci nel caso di consenso informato alle sperimentazioni in cui vi sia un probabile beneficio diretto per il partecipante.

## **- CAPITOLO QUARTO -**

### **LA POSIZIONE DEI COMITATI ETICI**

### **E IL PROBLEMA DEI VULNERABILI**

Negli ultimi anni da un atteggiamento protezionista che ha indotto per moltissimo tempo all'esclusione dei soggetti vulnerabili dalle sperimentazioni cliniche, la riflessione si è spostata sulla possibilità di favorirne la partecipazione e rimuovere le condizioni sociali che creano disuguaglianze come l'esclusione dalla ricerca clinica.

La vulnerabilità dovrebbe essere considerata come una condizione e non dovrebbe essere semplicisticamente identificata con gruppi speciali.

I vulnerabili, esclusi troppo frequentemente dai progetti di ricerca, sono persone in realtà con bisogni particolari che richiedono strategie di approccio non fisse ma flessibili.

La vulnerabilità dovrebbe essere una area di ricerca permanente.

Sperimentare nella vulnerabilità significa confrontarsi con persone portatrici di bisogni molto diversi.

Quando il malato è una persona priva in tutto o in parte dell'autonomia e, pertanto, totalmente o parzialmente incapace di partecipare alle decisioni che riguardano la propria sfera, l'interazione tra principi e regole che governano la relazione terapeutica diviene più complessa.

Nell'adulto incapace è insito un dilemma etico tra l'esigenza di garantire allo stesso ampi spazi di autonomia su scelte esistenziali e quella di proteggere un soggetto con una ridotta o assente autonomia decisionale: vi è, in poche parole, un conflitto tra autonomia e beneficiabilità.

Questo porta importanti conseguenze sia nella individuazione dei soggetti preposti alla scelta medica sulla persona incapace sia nella verifica dei poteri loro riconosciuti e dei limiti che incontrano nell'attuazione del diritto alla salute del paziente.

Da un lato deve accordarsi una maggiore rilevanza alle esigenze oggettive di protezione del malato e dall'altro è necessario promuovere l'autonomia decisionale, seppur residua, del soggetto vulnerabile.

Si pone pertanto il problema di trovare una soluzione che tenga conto della necessità di tutelare i diritti costituzionali quali la promozione della ricerca scientifica e la tutela della salute (artt. 9 e 32).

Il problema della sperimentazione clinica su soggetti incapaci di esprimere un valido consenso e privi di rappresentante legale è stato superato in quei Paesi europei che hanno recepito la Convenzione per la Protezione dei Diritti Umani e della Dignità dell'Essere Umano riguardo alle applicazioni della biologia e della medicina.

Le soluzioni escogitate all'estero sono varie, a seconda delle regole giuridiche di ogni Paese.

In Svizzera l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ha criticato la chiusura alla possibilità di “rinunciare al consenso”: non appare etico proibire le ricerche non terapeutiche nei soggetti incapaci di dare consenso poiché si preclude loro la possibilità di beneficiare dei progressi della medicina.

Alcuni Paesi prevedono il ricorso per le situazioni di emergenza a ciò che viene definito il “waiver of consent” (mancanza di

consenso), come l'Austria, il Belgio, la Francia, i Paesi Bassi, la Germania e la Spagna.

In questi Paesi è possibile agire in mancanza di consenso se la sperimentazione clinica arreca benefici diretti ai pazienti arruolati.

Paesi che non permettono il ricorso al “waiver of consent” sono la Repubblica Ceca, la Grecia, l'Irlanda, il Portogallo, la Polonia e la Gran Bretagna.

In Francia, in Belgio, in Spagna e nei Paesi Bassi, quando non è stato nominato un legale rappresentante, un congiunto può esprimere il consenso alla sperimentazione.

In Germania sono previsti due livelli. Il primo riguarda il “Bevollmachter”, designato dal soggetto quando è ancora capace di comprendere e di esprimere le proprie volontà e non comporta l'intervento del giudice.

Il secondo è il “Betreuer”, designato dal giudice quando il soggetto non è più in grado di esprimere la propria volontà.

Tuttavia per testare farmaci in caso di urgenza non è necessario il consenso del legale rappresentante.

Sempre a livello europeo è in uso il ricorso ad un “consenso differito” in presenza di patologia che rende chiaramente il soggetto incapace per un tempo limitato, come Austria, Belgio, Francia, Germania, Lettonia, Repubblica Ceca, Slovacchia, Slovenia, Regno Unito e Paesi Bassi.

Quando il soggetto ritorna “capace” è necessario che esprima il suo parere per continuare la sperimentazione; i dati ottenuti fino a quel momento, qualora negasse il suo consenso, non potranno essere utilizzati.

Questa proposta è stata caldamente promossa dagli sperimentatori in tutta Europa.

Essa tuttavia apre la strada ad un enorme dilemma etico sull'utilizzabilità dei dati qualora il paziente vada incontro a morte prima di riacquistare la capacità di decidere: escludere i dati acquisiti da tali soggetti (sia che muoiano prima di diventare capaci o che neghino il consenso dopo aver riacquisito le capacità intellettive) riduce la validità degli studi influenzando gli effetti della ricerca.

Volgendo lo sguardo oltreoceano, in USA la mancanza di una normativa nazionale ha portato alla adozione di differenti



strategie per poter arruolare pazienti incapaci temporaneamente di prestare un valido consenso: consenso differito, da ottenere successivamente al recupero della capacità; rinuncia al consenso per il principio della beneficiabilità; consenso prospettivo, identificabile in una sorta di direttive anticipate; consenso surrogato.

A proposito di consenso surrogato, che appare essere la scelta a cui si ricorre più frequentemente, uno studio americano (Coppolino M., Ackerson L., 2001) ha confrontato le scelte operate da coloro che hanno espresso il consenso surrogato (coniugi, figli, fratelli e genitori) ed i pazienti – ricoverati in terapia intensiva- ritornati capaci in relazione a studi inquadrabili a rischio minimo e moderato.

I risultati hanno dimostrato che tra il 16 il 20% dei pazienti ritornati capaci non avrebbero partecipato alla sperimentazione se fossero stati in grado di fornire il consenso informato alla stessa.

In Italia il mancato recepimento della Convenzione di Oviedo determina un conflitto costante tra la normativa vigente e gli orientamenti etici indicati nella Convenzione stessa.

Il disagio pragmatico ha investito fortemente i Comitati Etici nella loro funzione di pubblica garanzia di una corretta attuazione etico-deontologica delle sperimentazioni e nella ricerca di concrete soluzioni e li ha portati ad assumere diversificate posizioni riguardo la valutazione e la successiva autorizzazione di sperimentazioni cliniche che coinvolgono una siffatta tipologia di pazienti.

La diversità di orientamenti e di condotta non giova ad una uniformità di comportamenti potendo verificarsi che ad un progetto di studio multicentrico non partecipino, pur in presenza di stesse patologie, gruppi di pazienti incompetenti afferenti ad una struttura satellite il cui Comitato Etico ritenga di non poter autorizzare la ricerca per impossibilità di assumere il consenso di indisponibili legali rappresentanti diversamente da quanto ritiene di poter fare un altro Comitato Etico di altro centro satellite.

In presenza di tale lacunosa situazione normativa alcuni Comitati Etici hanno elaborato proposte che sono prassi già attuate ma che, tuttavia, rivestono valore esclusivamente etico non essendo conformi alle norme giuridiche vigenti.

Il problema è di vaste proporzioni se si considera che secondo dati dell'AIFA dal 2006 sono stati realizzati in Italia 218 protocolli di ricerca farmacologica su soggetti non in grado di esprimere consenso informato alla sperimentazione.

Alcuni Comitati Etici fanno riferimento ai familiari o ai caregiver del paziente, disponibili ad essere informati e a collaborare ai fini dell'effettuazione della sperimentazione.

Ad essi viene richiesta la sottoscrizione di un modulo di “presa d'atto” della situazione clinica e di non opposizione all'intervento sperimentale.

In mancanza di queste figure l'arruolamento del paziente avviene secondo quanto descritto nel protocollo approvato dal Comitato Etico.

Nei casi di incapacità temporanea, all'atto di riacquisizione delle capacità decisionali, il soggetto deve fornire il personale consenso informato al proseguimento della sperimentazione e all'utilizzo dei dati già raccolti.

In caso di incapacità permanente il consenso alla sperimentazione deve essere fornito dal rappresentante legale nominato dalla legge.

Con la “presa d’atto” si rende quanto più possibile trasparente all’esterno l’operato degli sperimentatori, in modo da evitare supervisioni che potrebbero ledere l’interesse degli stessi sperimentatori.

Altri Comitati Etici fanno leva sulla loro piena responsabilità e autorizzano la ricerca come decisori unici la sperimentazione.

Quando il paziente riacquista la capacità deve fornire il consenso all’utilizzo dei dati ottenuti quando era incapace di prestare il consenso.

Con questa prassi il Comitato si auto investe della qualifica di autorità o organismo previsto dalla legislazione nazionale di cui alla Direttiva 2001/20/CE ma che la legislazione italiana non ha ancora previsto.

Altra opzione è lo “stato di necessità” invocato dal medico o dall’equipe medica e riconosciuto dal Comitato Etico.

In questo caso si estende alla sperimentazione clinica una circostanza che normalmente viene invocata per un intervento di consolidata efficacia in grado di dare una concreta possibilità di salvare sé o altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona.

Agendo così tuttavia si trascura il concetto che un intervento sperimentale debba essere ancora dimostrato essere in grado di salvare dal pericolo di danno e che un rischio di danno è sempre insito in una sperimentazione.

Infine, alcuni Comitati etici ricorrono, emulando una prassi utilizzata nei comitati etici statunitensi (IRB), alla figura di una persona indipendente, identificata dal Comitato etico stesso, che svolgerebbe la funzione di rappresentante d'ufficio (human subject administrator).

Tale soggetto interverrebbe in caso di assenza del rappresentante legale per fornire un eventuale consenso ad un intervento sperimentale.

Il Comitato Etico, qualunque orientamento operativo decida attuare, è chiamato innanzitutto a valutare la sussistenza di premesse etico-scientifiche per intraprendere una ricerca su gruppi di soggetti vulnerabili.

Lo stesso Comitato deve valutare, altresì, in considerazione della natura e della portata dell' intervento, che la ricerca *“...implichi, tutt'al più, un impatto negativo molto debole e temporaneo sulla salute della persona interessata. Si ritiene che*

*una ricerca possa comportare una costrizione minimale nel caso ci si possa aspettare gli eventuali disagi derivanti siano tutt'al più temporanei e molto lievi per la persona interessata...*" (artt. 1 e 2 Protocollo aggiuntivo alla Convenzione sui diritti umani e la biomedicina, 2004).

Il concetto di rischio minimo assume un ruolo preponderante quando si tratta di soggetti non in grado di esprimere una loro volontà.

Per i soggetti vulnerabili *"il rischio minimo è calibrato sui rischi della vita di tutti i giorni e su quelli che un uomo sano si trova ad affrontare sottoponendosi a trattamenti medici o psicologici routinari"* (National Bioethics Advisory Commission, 1998).

Il rischio è insito nella ricerca clinica, tuttavia è necessario che esso sia ridotto al minimo e che i danni non prevedibili siano contenuti e ristretti.

Nel caso di soggetti incapaci inclusi nella sperimentazione in virtù del consenso del rappresentante legale in generale si raccomanda di evitare ogni esposizione del soggetto a rischi superiore al cosiddetto "minimo accettabile".

Tuttavia, il “rischio minimo” accettabile può però essere diverso in funzione del beneficio atteso. Si possono dunque esporre soggetti a rischi non indifferenti, purché ci si attenda un beneficio che sopravanzi il rischio.

## **-CAPITOLO QUINTO-**

### **L'ESPERIENZA DEL COMITATO ETICO DELL'UNIVERSITA' FEDERICO II**

Si è proceduto ad effettuare una revisione sistematica dei protocolli di ricerca presentati al Comitato Etico dell'Università Federico II nel periodo gennaio 2005 - dicembre 2014.

In tale lasso di tempo sono stati presentati 2516 protocolli di ricerca.

Di questi, riferendosi esclusivamente all'arruolamento di soggetti vulnerabili, 199 hanno riguardato sperimentazioni cliniche coinvolgenti i minori e 6 coinvolgenti i soggetti adulti non in grado di prestare un valido consenso alla sperimentazione.

In merito a quest'ultima tipologia di pazienti arruolati, in 2 casi era previsto l'arruolamento di pazienti psichiatrici, in 1 caso di pazienti dementi e in 3 di pazienti ricoverati presso l'Unità di Terapia Intensiva/Rianimazione.

Si sono analizzati dettagliatamente gli studi in cui si prevedeva l'arruolamento di pazienti adulti non in grado di prestare un



valido consenso alla sperimentazione ricoverati nell'Unità di Terapia Intensiva/Rianimazione.

Il primo di essi prevedeva il coinvolgimento di cinque centri di Rianimazione, con centro coordinatore presso l'Unità di Rianimazione dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Scopo della ricerca era di valutare se l'utilizzo di cateteri venosi centrali con sostanze antisettiche (nanoparticelle di Argento) nei pazienti ricoverati in rianimazione si traducesse in una riduzione del rischio a breve distanza (inferiore a 28 giorni) di sviluppare sepsi correlate al catetere venoso rispetto ai cateteri venosi centrali.

Tra i criteri di esclusione non era riportata la incapacità di intendere e di volere, nonostante l'arruolamento avvenisse tra pazienti critici ricoverati in rianimazione.

Per tale motivo il Comitato Etico all'unanimità, dopo ampia discussione, evidenziò allo Sperimentatore la necessità di arruolare esclusivamente pazienti capaci di intendere e di volere o pazienti regolarmente forniti di tutori o amministratori di sostegno cui spettasse l'espressione del consenso informato.

Lo Sperimentatore non accolse le richieste avanzate per cui la procedura valutativa del protocollo di ricerca presentato si fermò.

L'altro studio esaminato prevedeva il coinvolgimento di circa 300 Dipartimenti di Terapia Intensiva di diversi Paesi Europei, 19 dei quali con sede in Italia avente il Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche dell'Università di Torino qualità di centro coordinatore.

Tale progetto si proponeva di esaminare la predisposizione genetica alla sepsi attraverso un approccio multidisciplinare fondamentalmente genomico (espressione dei geni, genomica strutturale, genetica di popolazione), ipotizzando che la suscettibilità ai nuovi trattamenti e la mortalità da sepsi grave fosse in parte geneticamente determinati.

Attraverso lo studio delle espressioni geniche si identificano dei geni coinvolti nella predisposizione genetica alla mortalità e complicanze sepsi-correlate, allo scopo di individuare i sottogruppi a rischio, ottenere informazioni e dati sulla mortalità nella sepsi grave e nello shock settico, con importanti ricadute applicative sulla scelta e sui tempi di attuazione delle terapie e

delle procedure nel trattamento dei pazienti settici gravi ricoverati nelle terapie intensive.

I pazienti arruolati dovevano essere sottoposti ad un prelievo di sangue periferico, alla tipizzazione genetica dei campioni di sangue e alla raccolta di dati (demografici, clinici e diagnostici).

I pazienti erano arruolati secondo i seguenti criteri di inclusione:

- a) evidenza clinica di infezione nelle precedenti 72 ore (presenza di cellule polimorfonucleate in un liquido biologico normalmente sterile; coltura o colorazione di gram di sangue, escreato, urina o liquido biologico normalmente sterile positivi per un microrganismo patogeno; focolaio di infezione identificato all'ispezione visiva es. ferita con drenaggio di liquido purulento);
- b) evidenza di una risposta sistemica all'infezione determinata dalla presenza di tre o più dei seguenti segni entro le 24 ore precedenti: febbre (temperatura rettale  $> 38.0^{\circ}\text{C}$ ) o ipotermia (temperatura rettale  $< 36.0^{\circ}\text{C}$ ); tachicardia (frequenza cardiaca  $> 90$  bpm; tachipnea (frequenza respiratoria  $> 20$  atti al minuto,  $\text{PaO}_2 < 32\text{mmHg}$ ) oppure il paziente che necessita di ventilazione meccanica; leucocitosi ( $> 12000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $< 4000/\text{mm}^3$ ) oppure  $> 10\%$  di forme immature;

c) evidenza di sepsi grave con ipotensione, ipoperfusione o disfunzione d'organo secondari non alla malattia di base ma attribuibili alla sepsi entro le 24 ore precedenti includendo una delle seguenti manifestazioni: anomalie della coagulazione (aumento del 20% del tempo di protrombina o del tempo di tromboplastina parziale); acidosi metabolica ( $\text{PH} \leq 7.3$  od un deficit di basi  $\geq 5.0$  mmol/L, od un aumento della concentrazione di acido lattico); alterazione dello stato di coscienza (Glasgow Coma Scale  $<14$ ) in assenza di sedazione o un'alterazione improvvisa del comportamento o della funzione cognitiva; ipotensione (pressione arteriosa sistolica  $< 90$  mmHg o riduzione  $< 40$  mmHg del valore iniziale); ipossiemia arteriosa ( $\text{PaO}_2 < 75$  mmHg o  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$  in assenza di polmonite); persistente oliguria (diuresi  $\leq 0.5$  ml/Kg/h per un minimo di un'ora in presenza di un'adeguata infusione di liquidi); conteggio piastrinico  $\leq 100000/\text{mm}^3$ ;

d) diagnosi di una delle seguenti malattie: polmonite acquisita in comunità; pancreatite; peritonite fecale; malattia meningococcica.

Lo studio prevedeva, altresì, l'esclusione di: pazienti di età inferiore ai 18 anni; donne in gravidanza; soggetti affetti da patologie con aspettativa di vita inferiore a 2 mesi; soggetti sottoposti a rianimazione cardiopolmonare nelle 72 ore precedenti l'arruolamento; soggetti sottoposti a terapia immunosoppressiva, chemioterapia o radioterapia nelle 4 settimane precedenti l'ingresso in studio; mancanza di consenso all'inclusione nello studio.

I membri del Comitato Etico, dopo un'attenta analisi del protocollo e dopo essersi accertati circa il totale anonimato dei campioni e dei dati personali sensibili del paziente, richiesero allo Sperimentatore di rivolgersi al giudice tutelare per la nomina di un rappresentante legale per i pazienti non in grado di prestare un valido consenso alla sperimentazione.

Lo sperimentatore accolse pienamente quanto richiesto dal Comitato Etico, precisando che l'arruolamento di pazienti incapaci di esprimere un valido consenso sarebbe avvenuta in osservanza di quanto richiesto.

L'iter si è concluso con l'espressione da parte del Comitato Etico di un parere di eticità della sperimentazione (in presenza di consenso da parte di un rappresentante legale).

Il terzo studio in cui era previsto l'arruolamento di pazienti adulti non in grado di prestare un valido consenso alla sperimentazione ricoverati nell'Unità di Terapia Intensiva/Rianimazione, di tipo osservazionale, multicentrico, con centro coordinatore presso l'Università di Torino, prevedeva l'arruolamento di soggetti affetti da lesioni encefaliche acute con diagnosi clinica di morte cerebrale.

Scopo della ricerca era di valutare se una strategia ventilatoria protettiva (bassi volumi correnti ed elevate PEEP), l'utilizzo della CPAP durante il test di apnea e l'uso di manovre di reclutamento dopo ogni disconnessione del paziente dal ventilatore, avrebbero potuto migliorare le caratteristiche funzionali del polmone e, pertanto, aumentarne la disponibilità.

I soggetti potenziali donatori di organo erano randomizzati in due gruppi a partire dal momento della diagnosi clinica di morte cerebrale.

Nel gruppo di controllo i soggetti erano ventilati secondo la modalità tradizionale con alti volumi correnti (9-10 ml/kg) e basse PEEP (3-5 cmH<sub>2</sub>O); il test di apnea era eseguito secondo la tecnica dell'ossigenazione apnoica tradizionale e l'ossigeno introdotto in trachea tramite una cannula con un flusso di circa 6 L/min.

Nel gruppo di trattamento i pazienti erano ventilati con bassi volumi correnti (6-8 ml/Kg) ed alte PEEP (8-12 cmH<sub>2</sub>O); il test di apnea era effettuato con l'applicazione di CPAP (50% cmH<sub>2</sub>O in più rispetto al livello di PEEP usata in IPPV); ogni due ore per tutto il periodo dell'accertamento di morte cerebrale, al termine del test di apnea e dopo ogni manovra che richiedeva la disconnessione del paziente dal ventilatore (es. broncoscopia) erano effettuate delle manovre di reclutamento alveolare.

Erano arruolati nella suddetta sperimentazione soggetti affetti da lesioni encefaliche acute con diagnosi clinica di morte cerebrale.

Anche in questo caso i membri del Comitato Etico, dopo attento studio del protocollo, richiesero allo Sperimentatore di rivolgersi al giudice tutelare per la nomina di un rappresentante legale per

i pazienti non in grado di prestare un valido consenso alla sperimentazione.

Lo sperimentatore accolse le richieste avanzate dai componenti del Comitato Etico per cui fu espresso parere di eticità alla sperimentazione.

La sperimentazione clinica per la quale è previsto l'arruolamento di pazienti adulti incapaci di fornire un valido consenso ricoverati nell'unità di Terapia Intensiva/Rianimazione ha aperto la strada ad una serie di interrogativi di natura etica, giuridica, filosofica e morale circa la fattibilità reale della sperimentazione in tali categorie di pazienti, soprattutto in merito alla difficoltà di ottenere una rapida nomina del rappresentante legale/amministratore di sostegno.

Il Comitato Etico dell'Università Federico II ha affrontato più volte il problema della sperimentazione clinica con soggetti incapaci, interrogandosi sulle possibili soluzioni da adottare per garantire, da un lato, il diritto di ogni paziente all'autodeterminazione e permettere, dall'altro, l'avanzamento nel campo delle conoscenze scientifiche per quelle situazioni in cui i pazienti versano in condizioni tali da non essere capaci in maniera temporanea o



permanente di esprimere un valido consenso alla sperimentazione.

La nomina di un rappresentante legale costituisce la soluzione per la realizzazione di protocolli di ricerca che non richiedono tempi stretti di arruolamento.

Tuttavia, nel caso di sperimentazioni cliniche su soggetti incapaci che versano in condizioni cliniche instabili e tali da richiedere una azione più rapida, si ritiene auspicabile l'intervento del legislatore in merito alla possibilità di una tempestiva azione da parte del giudice tutelare che nomini ad horas un rappresentante legale.

In virtù anche della riorganizzazione dei Comitati Etici secondo il Decreto del Ministero della Salute dell'8 febbraio 2013 e della successiva Delibera della Giunta Regionale del 23 gennaio 2014 si auspica la creazione di un Ufficio Regionale, od anche di un portale informatico, a cui afferisca un giudice tutelare preposto alla nomina di un rappresentante legale in maniera rapida e celere nelle situazioni in cui sia richiesto il suo coinvolgimento.

La nomina di un rappresentante legale rappresenta una prassi adeguata per le sperimentazioni la cui attivazione non richiede tempi ristretti.

In situazioni di emergenza, di contro, la nomina di tale figura allo stato dell'arte potrebbe risultare tardiva e compromettente per l'avvio della sperimentazione: nei casi di emergenza anche la nomina può essere connotata da criticità per i tempi tecnici nei quali il giudice è chiamato a provvedere.

Sono situazioni di emergenza in cui è necessario agire nel giro di poche ore per evitare danni irreversibili.

In attesa dell'intervento del legislatore, sul piano giuridico la questione del mancato consenso del paziente o del suo legale rappresentante potrebbe essere risolta facendo ricorso all'esimente dello "stato di necessità"-ex art. 54 c.p.

In tal senso la sperimentazione, proprio perché in urgenza, va intesa come atto terapeutico finalizzato a superare un pericolo attuale di danno grave alla persona.

L'intervento deve essere giustificato nel miglior interesse della salvaguardia della vita, dell'integrità e della salute del paziente, deve essere indifferibile e deve ragionevolmente presumersi che il

paziente, o un suo rappresentante, se adeguatamente informato, acconsentirebbe all'intervento.

Non può, tuttavia, non evidenziarsi come lo "stato di necessità" abbia valore per il singolo paziente e non sia applicabile a sperimentazioni cliniche controllate.

Si delinea pertanto il cosiddetto "stato di necessità medica" nel quale confluiscono sia i casi che rientrano nelle previsioni dell'art.54 c.p. sia gli altri casi che, privi di carattere di necessità urgente e indifferibile in assoluto, consentirebbero il trattamento solo appellandosi al concetto del consenso presunto.

In tale stato di necessità medica si ritiene possa trovare collocazione la sperimentazione clinica in urgenza con soggetti adulti incapaci privi di rappresentante legale, qualora si tratti di sperimentazione che abbia l'obiettivo di migliorare o quantomeno di introdurre trattamenti da attuare nelle situazioni di urgenza e quindi finalizzate ad arricchire di conoscenza in un settore della medicina in continua evoluzione e necessitante di acquisizioni scientifiche condivise e sottoposte ad una attenta e puntuale verifica sulla base dei protocolli approvati da parte dei Comitati etici.

Da un punto di vista strettamente etico rimane il problema se possa essere considerata soddisfacente o quantomeno sufficiente l'acquisizione, quando possibile, di un consenso postumo o differito.

Esso deve essere sempre ricercato, soprattutto nelle incapacità temporanee, ma l'assunzione di un consapevole assenso preventivo alla sperimentazione rappresenta una condizione che non vi contrasta e vi si può aggiungere in una fase preliminare conferendo alla partecipazione alla ricerca di soggetti gravati da una particolare debolezza giuridica oltre che biologica aspetti di maggiore tranquillità etica.

Sul piano etico e, per certi versi, anche su quello giuridico, appare sostenibile il coinvolgimento decisionale dei familiari del soggetto incapace ai fini del consenso quando non sia possibile far capo in tempi adeguatamente tempestivi ad un suo legale rappresentante.

I familiari più prossimi rappresentano usualmente le persone effettivamente più vicine ed i migliori interpreti del sentire e degli interessi del paziente ed il loro coinvolgimento partecipativo è raccomandabile sia sotto il profilo del doveroso rispetto del

paziente per quel che attiene alla massima considerazione della volontà dei suoi cari quanto per limitare eventuali dissensi legati all'esclusione decisionale.

Peraltro chi è chiamato a decidere per conto di un paziente incapace dovrebbe idealmente avere una chiara comprensione del potenziale desiderio del paziente medesimo di un coinvolgimento nella ricerca sperimentale.

## **CONCLUSIONI**

In base all'esperienza del Comitato Etico dell'Università Federico II è di lampante evidenza la difficoltà di condurre sperimentazioni cliniche con soggetti incapaci di prestare un valido consenso e la quasi impossibilità di condurre sperimentazioni con soggetti incapaci in situazioni di emergenza.

In caso di sperimentazioni cliniche non in urgenza con soggetti incapaci temporaneamente o permanentemente di esprimere un valido consenso il Comitato Etico dell'Università Federico II, chiamato a giudicare dell'approvabilità del protocollo di ricerca, richiede allo sperimentatore principale la nomina di un rappresentante legale.

In caso di sperimentazione clinica con soggetti incapaci in assenza di legale rappresentante in condizioni di urgenza manca materialmente il tempo di attivare le necessarie procedure di legge per le nomina di rappresentanti, come spesso accade nei reparti di Rianimazione o nelle unità di Terapia Intensiva.

In tali situazioni si potrebbe far ricorso allo "stato di necessità", delineandosi il cosiddetto "stato di necessità medica".

Appare sostenibile, dal punto di vista etico e giuridico, il ricorso ai familiari più prossimi del paziente incapace ai fini del consenso.

Stante l' inattuabilità della sperimentazione da condurre con soggetti incapaci in situazioni di emergenza, si vengono dunque a ledere, pur nel rispetto della vigente normativa, importanti diritti costituzionalmente protetti quali la promozione della ricerca scientifica e la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività.

Non bisogna privare un soggetto, in considerazione delle sue particolari condizioni di vita, della possibilità di partecipare ad una sperimentazione perché tale atteggiamento è foriero di aree orfane di terapie.

In una siffatta tipologia di soggetti una estremizzazione del principio di autonomia può portare a posizioni paradossalmente di danno privando il paziente stesso della somministrazione di farmaci potenzialmente benefici e persino a posizioni discriminatorie posto che l'esclusione dalla ricerca gli negherebbe la possibilità di contribuire a studi potenzialmente in grado di migliorare le condizioni proprie e quella di futuri pazienti.

Bisogna pertanto trovare le condizioni eticamente giustificate perché la sperimentazione, seppure in via temporanea, possa essere attivata o proseguita tutelando sempre i diritti del malato.

Non bisogna trincerarsi dietro le lacune normative ma occorre impegnarsi alla ricerca di una soluzione operativa meditata che abbia come fine la tutela del paziente.



## BIBLIOGRAFIA

- Agenzia Italiana del Farmaco: *La Sperimentazione Clinica in Italia. 10° Rapporto Nazionale*, 2011.
- Azzoni G.: *La disciplina giuridica delle sperimentazioni su adulti incapaci di prestare il loro consenso informato*. Anestesia Forum, 2, 97-104, 2009.
- Beauchamp T.L., Childress J.F.: *Principles of biomedical ethics*. Oxford University Press, 5<sup>th</sup>, Oxford 2001.
- Beauchamp T.L., Faden R.R.: *History of informed consent*. In *Encyclopedia of bioethics*. (revised edition). In W.T.Reich, vol. II., p.1232-1238, New York, 1995.
- Brieger G.: *Human experimentation: history*. In W.T. Reich (Ed.), *Encyclopedia of Bioethics*, I ed., pp 684-691, New York, 1982.
- Buccelli C., Paternoster M.: *La sperimentazione in urgenza con i soggetti adulti non competenti privi di rappresentanza legale: nuove regole e vecchi problemi*. In stampa su Riv It Med Leg.
- Buccelli C. et al: *Dilemmi etici della sperimentazione in urgenza con I soggetti "adulti non competenti" privi di rappresentanza legale*. In *Le criticità nella medicina di fine vita: riflessioni etico-deontologiche e*

*giuridico-economiche* a cura di Buccelli C., Grafica elettronica srl, 2013.

- Buccelli C., Cannovo N., Donisi C.: *Aspetti normativi ed operativi delle sperimentazioni cliniche*. Piccin, Padova, 2011.
- Capron A.: *Ethical and human-rights issues in research on mental disorders that may affect decision-making capacity*. N Engl J Med 340:1430–1434,1999.
- Chenaud C. et al.: *Research in critically ill patients: standards of informed consent*. Critical Care 11:110, 2007.
- Comitato di Ministri del Consiglio d'Europa: *Raccomandazione n. R(90)3*. 6 febbraio 1990.
- Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità: *Atti del Convegno: Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica*. Roma 18 marzo 2009.
- Comitato Nazionale per la Bioetica: *Neuroscienze ed esperimenti sull'uomo: osservazioni bioetiche..* Roma, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2010.
- Comitato Nazionale per la Bioetica: *La sperimentazione clinica in pazienti adulti o minori che non sono in grado di dare il consenso*

*informato in situazioni di urgenza.* Roma, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2012.

- Consiglio d'Europa: *Convenzione per la protezione dei Diritti dell'Uomo e della dignità dell'essere umano nei confronti dell'applicazioni della biologia e della medicina : Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina.* Oviedo, 4 aprile 1997.
- Consiglio d'Europa: *Protocollo addizionale alla Convenzione sui Diritti dell'Uomo e la biomedicina, relativo alla ricerca biomedica.* Strasburgo, 25 gennaio 2005.
- Conti A., Delbon P.: *La sperimentazione in soggetti in coma: problematiche etiche e giuridiche.* Medicina e Morale: 385-397,2, 2005.
- Coppolino M., Ackerson L.: *Do surrogate decision makers provide accurate consent for intensive care research?* Chest 119;603-612, 2001.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 1993.
- Crespi V. et al: *Ethical issues concerning research in patients with dementia.* Italian Journal of Neurological Sciences. 17, 371-375, 1996.

- Decreto del Presidente della Repubblica n. 439 del 21 settembre 2001:  
*Regolamento di semplificazione delle procedure per la verifica e il controllo di nuovi sistemi e protocolli terapeutici sperimentali.*
- Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n°211: *Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico.*
- Decreto Legislativo 6 novembre 2007 n°200: *Attuazione della direttiva 2005/28/CE recante principi e linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano, nonché requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali.*
- Defanti A.: *Osservazioni sul documento del gruppo di lavoro ministeriale su "Stato vegetativo e di minima coscienza".* Bioetica, 2, 2010.
- Devlin B., Magill G.: *The process of ethical decision making.* Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Vol. 20, No. 4, pp. 493-506, 2006.
- Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza  
Ufficio Sperimentazioni Cliniche dei Medicinali ed Uso Speciale di

Farmaci Non Autorizzati: *Linee guida di riferimento per l'istituzione e il funzionamento dei Comitati etici*. Roma, 18 marzo 1998.

- European Medicines Agency: *ICH E6: Good Clinical Practice: Consolidated guideline, CPMP/ICH/135/95*, 1996.
- Federazione nazionale degli ordini dei Medici chirurghi e degli odontoiatri, *Codice di Deontologia Medica*, 18 maggio 2014.
- Flaskerud J.H., Winslow B.J.: *Conceptualizing Vulnerable Populations in Health Related Research*. *Nursing Research* 47(2), pp.69-78, 1998.
- Food and Drug Administration: *Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies*. January 2006.
- Giusti G.: *Trattato di medicina legale e scienze affini*. CEDAM 2009.
- Jansen T.C., Kompanje E.J.O., Bakker J.: *Deferred consent in emergency critical care research: ethically valid and practically feasible*. *Crit Care Med* 37:S65-S68, 2009.
- Jonas H.: *Philosophical reflections on experimenting with human subjects*. *Daedalus, the Journal of the American Academy of Arts and Sciences* 98: 219-247, 1969.

- Lemaire F.: *Patient care versus research: does clinical research provide “individual benefit “ to patients enrolled in trials?* Curr Opin Crit Care:10:565–569, 2004.
- Lemaire F. et al.: *The European Union Directive on Clinical Research: present status of implementation in EU member states’ legislations with regard to the incompetent patient.* Intensive Care Med, 31:476–479, 2005.
- Levine R.J.: *Consent issues in human research.* In *Encyclopedia of bioethics.* (revised edition). In W.T.Reich, vol. II., p.1241-1250, New York, 1995.
- Macklin R.: *Bioethics, Vulnerability, and Protection.* Bioethics 17, 472-486. 2003.
- Magnolfi G., Bergamaschi F.: *Il consenso informato nella sperimentazione clinica in psichiatria.* Rivista di psichiatria, 42, 1, 2007.
- Menikoff J.: *The vulnerabilità of the very sick.* Journal of Law, Medicine and Ethics 37 (1):51-58, 2009.
- Ministero della Salute: *Decreto Ministeriale: Modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all’Autorità Competente, per la comunicazione di emendamenti sostanziali e la dichiarazione di*

*conclusione della sperimentazione clinica e per la richiesta di parere al Comitato Etico. Roma 21 dicembre 2007.*

- Ministero della Sanità: *Decreto Ministeriale Disposizioni sulle documentazioni tecniche da presentare a corredo delle domande di autorizzazione all'immissione in commercio di specialità' medicinali per uso umano, anche in attuazione della direttiva n. 91/507/CEE. Roma 27 aprile 1992.*
- Ministero della Sanità: *Decreto Ministeriale Recepimento delle linee guida dell'Unione europea di buona pratica clinica per la esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, Roma 15 luglio 1997.*
- Mordacci R.: *Bioetica della sperimentazione: fondamenti e linee guida.* Franco Angeli, Milano, 1997.
- Nelson R.M., Merz J.F.: *Voluntariness of consent for research – an empirical and conceptual review.* Med Care, 40 (suppl), 2002.
- Nickel P.J.: *Vulnerable populations in research: the case of the seriously ill.* Theoretical Medicine and Bioethics, 27:245-264, 2006.
- Nicholson R.: *The European perspective.* In Doyal L., Tobias J.S.: *Informed consent in medical research.* BMJ Books, 2001.
- Panarese F. et al.: *Giurisprudenza e bioetica: problema insoluto ma non insolubile.* Med Leg Quad Cam XXVI, 1, 2004.

- Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa: *Direttiva 2001/20/CE* concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative degli Stati membri relative all'applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione della sperimentazione clinica di medicinali ad uso umano. Lussemburgo 4 aprile 2001.
- Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa: *Direttiva 2005/28/CE* che stabilisce i principi e le linee guida dettagliate per la buona pratica clinica relativa ai medicinali in fase di sperimentazione a uso umano nonché i requisiti per l'autorizzazione alla fabbricazione o importazione di tali medicinali. Bruxelles, 8 aprile 2005.
- Parlamento Europeo e Consiglio d'Europa: *Regolamento n. 536/2014* sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano e che abroga la direttiva 2001/20/CE. Strasburgo 16 aprile 2014.
- Parlamento Italiano: *Introduzione nel libro primo, titolo XII, del codice civile del capo I, relativo all'istituzione dell'amministrazione di sostegno e modifica degli articoli 388, 414, 417, 418, 424, 426, 427 e 429 del codice civile in materia di interdizione e di inabilitazione, nonché relative norme di attuazione, di coordinamento e finali.* Legge 9 gennaio 2004 n°6.



- Petrini C.: *Il consenso informato al trattamento dei soggetti affetti da demenza: aspetti etici, deontologici e giuridici*. Rapporto ISTISAN 08/3 Istituto Superiore di Sanità, 2008.
- Pinder M. et al.: *Critical care research and pre-emptive informed consent: a practical approach used in Chris Hani Baragwanath ICU*. Intensive Care Med 24:353–357, 1998.
- Piccinni M.: *“Relazione terapeutica e consenso dell’adulto “incapace”: dalla sostituzione al sostegno”*. In *Trattato di Biodiritto-I diritti in medicina*, Giuffrè, 2011.
- Rosmini F., Scuderi G.: *Procedure di consenso informato nella ricerca epidemiologica*. Ann Ist Super Sanità 39:293-308, 2003.
- Schwenzer K.J.: *Protecting vulnerable subjects in clinical research: children, pregnant women, prisoners, and employees*. Respiratory Care, vol.5 n.10, October 2008.
- Sgreccia E.: *Manuale di Bioetica*. Vita e Pensiero, Milano, 2007.
- Shakur H., Roberts I., Barnetson L., Coats T.: *Clinical trials in emergency situations*. BMJ, 334:165-166, 2007.
- Shivayogi P.: *Vulnerable population and methods for their safeguard*. Perspect Clin Res, 4 (1): 53-57, 2013.

- Simpson C.: *When hope makes us vulnerable: a discussion of patient-healthcare provider interactions in the context of hope.* Bioethics. Sep;18(5):428-47, 2004.
- Spagnolo A.G., Casini M.: *La sperimentazione clinica con soggetti incapaci privi di rappresentante legale.* Medicina e Morale, 5, 783, 2012.
- Slavicek G., Forsdahl G.: *Informed consent in clinical research.* J. Stomat. Occ. Med., 2: 141–146, 2009.
- The National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research: *The Belmont Report. Ethical Principles and guidelines for the Protection of Human Subjects of Research.* Washington D.C. 1978.
- Thomasma D.C.: *A model of community substituted consent for research on the vulnerable.* Medicine, Health Care and Philosophy 3: 47–57, 2000.
- Tomino C.: *Manuale tecnico-pratico sulla sperimentazione dei medicinali.* Critical Medicine Publishing Editore. Roma, 2004.
- Torlone G., Lolas Stepke L.: *Note di commento alla traduzione italiana delle linee guida del 2002 del Consiglio delle Organizzazioni*

*Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS)*. Ann Ist Super Sanità,  
39(2):283-291, 2003.

- Unesco: *Universal Declaration on Bioethics and Human Rights*. 19 ottobre 2005
- Vimercati B.: “Amministratore di sostegno e consenso informato: scelte di politica legislativa e case law a confronto”. Riv It Med Leg, 129, 1/2011.
- World Medical Association: *Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects 1964*. In W.T.Reich, I ed. p.1769-1771, New York, 1982.
- World Medical Association: *Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. JAMA, 310(20):2191-2194, 2013.